

# INFORMES PORTAL MAYORES

Número 46

## El Deterioro Cognitivo Leve (2): factores predictivos y abordaje terapéutico.

**Autor/es:** Íñiguez Martínez, Julio

**Filiación:** Universidad Autónoma de Madrid.

**Contacto:**

**Fecha:** 10-02-2006

**Para citar este documento:**

IÑIGUEZ MARTINEZ, Julio (2006) "**El Deterioro Cognitivo Leve (2): factores predictivos y abordaje terapéutico**". Madrid, Informes Portal Mayores, nº 46. [Fecha de publicación: 25/01/2006].

<http://www.imsersomayores.csic.es/documentos/documentos/iniguez-deterioro-02.pdf>

Una iniciativa del IMSERSO y del CSIC © 2003

**ISSN: 1885-6780**

**El Deterioro Cognitivo Leve (2): factores predictivos y abordaje terapéutico.**

**AUTOR:**

Íñiguez Martínez, Julio  
Universidad Autónoma de Madrid

**Correspondencia:**

## **1. INTRODUCCIÓN**

Al concepto de *Deterioro Cognitivo Leve* o *Mild Cognitive Impairment* (MCI), se le ha dedicado un creciente interés desde hace ya más de una década, especialmente por ser un término, que aún siendo polémico, supone la apertura de un amplísimo campo de investigación. La importancia reside en su delimitación como una nueva entidad clínica que, dentro de un continuo funcional relativo a un proceso de deterioro cognitivo que conduce a una demencia, esta entidad se encontraría en la antesala de este proceso, además contamos con sus connotaciones clínicas a la hora de poder detectar cuanto antes este proceso en su fase inicial, pero las diferentes investigaciones multidisciplinares que han tratado de indagar en los factores que puedan predecir dicho proceso, no han encontrado evidencias empíricas bien delimitadas y contrastables que sean aceptadas mayoritariamente por la comunidad científica.

Como se señaló en la publicación que antecede a ésta (Iñiguez, 2004), los criterios mayormente aceptados para llegar a sospechar de la existencia de un MCI son los siguientes:

- a) presencia de quejas subjetivas de la memoria por parte del paciente, preferiblemente corroboradas por una persona allegada
- b) alteración objetiva de la memoria mediante un examen formal y no esperada para la edad y el nivel de educación del paciente
- c) actuación normal en el resto de las funciones cognitivas
- d) tener preservadas las habilidades funcionales esenciales para la vida cotidiana
- e) ausencia de cumplimiento de los criterios de demencia

Además de estos criterios, en los últimos años de investigación sobre el MCI han aparecido diferentes subtipos de deterioro cognitivo asociados a múltiples etiologías (Petersen, 2004; Winbland y otros, 2004), aunque el objetivo de este informe será indagar en las más recientes investigaciones sobre los factores predictivos de diversa índole y su abordaje terapéutico.

## **2. FACTORES PREDICTIVOS EN EL MCI**

En la investigación sobre el MCI y la enfermedad de Alzheimer (EA) han aparecido múltiples factores de riesgo y, dependiendo de la disciplina desde la que se han estudiado, podemos encontrar factores cognitivos, marcadores biológicos como los genéticos y neurofisiológicos e incluso sociodemográficos.

Para los diferentes instrumentos de evaluación neuropsicológica que se utilizan en las investigaciones sobre los factores predictivos, hay que tener en cuenta los siguientes criterios: su *sensibilidad* y *especificidad*, su *valor predictivo positivo* y su *valor predictivo negativo*. Veamos a qué nos referimos con ello con el ejemplo del *Mini Mental State Examination* (MMSE) a la hora de identificar un deterioro cognitivo, con su punto de corte tradicional que es de 23 puntos (ver tabla 1):

**Tabla 1. Sensibilidad y Especificidad del MMSE**

	Verdaderos	Falsos
Positivos	<b>Sensibilidad</b> 71 %	0 %
Negativos	<b>Especificidad</b> 100%	29 %

- La **sensibilidad**; sería la capacidad del MMSE para identificar los **verdaderos positivos**, o dicho de otro modo, identificar a las personas que verdaderamente poseen el criterio que establece este instrumento. En su caso sería del 71 %. Los **falsos negativos** serían las personas que no obtienen el criterio de deterioro cognitivo y que en realidad si que tendrían que haber sido clasificados con deterioro. En este caso sería el 100 % de los casos menos su *sensibilidad*, es decir el 29 %.

- La **especificidad**; sería la capacidad del MMSE para identificar **verdaderos negativos**, o sea, identificar a las personas que verdaderamente no poseen el criterio de deterioro. En su caso sería del 100 %. Los **falsos positivos** serían los sujetos que obtienen la clasificación de deterioro y en realidad no están deteriorados. En el MMSE sería el 100 % de los casos menos su *especificidad*, es decir el 0 %.

- El **valor predictivo positivo**; que es el porcentaje de sujetos que han dado positivo en un instrumento de evaluación y, posteriormente, se ha confirmado su diagnóstico. En la EA, en general, se obtiene un 80 % de valor predictivo positivo con los diferentes instrumentos de diagnóstico.

- El **valor predictivo negativo**; es el porcentaje de sujetos que han obtenido un criterio de bajo riesgo de padecer una enfermedad y, posteriormente, se confirma que no han desarrollado la enfermedad.

En una revisión de los diferentes estudios clínicos y epidemiológicos se ha establecido una teoría que describe el proceso transicional que precede a la EA. Con ello se busca determinar qué personas con MCI deberían ser más vulnerables a progresar hacia la EA y el rango de progresión de estos pacientes hacia esta enfermedad, una vez que han sido<sup>4</sup> diagnosticados con MCI.

En este apartado se van a revisar los diferentes factores predictivos, tanto cognitivos como genéticos, neurofisiológicos y sociodemográficos que pueden verse implicados tanto en el MCI como en la EA.

## 2.1. Factores cognitivos

De forma general, cuando se habla de MCI e, incluso, de estadios preclínicos de la EA, se hace referencia a un deterioro en el funcionamiento de la memoria, más concretamente de la memoria episódica. Aunque, como sabemos, hay estudios que indican que existen otros procesos cognitivos implicados en el MCI y no sólo los que se refieren a los procesos de memoria.

Respecto a las quejas de memoria, los datos muestran que si éstas son refrendadas por una persona allegada (pareja, familiar, cuidador o amigo), son más susceptibles de estar fundamentadas. Es por ello, que uno de los objetivos clínicos, a la hora de obtener un historial colateral, sería realizar una entrevista con un allegado. Olvidos ocasionales y fortuitos, como olvidar dónde se encuentran las llaves del coche o de la casa, pueden ser considerados como probablemente normales, mientras que olvidos de eventos importantes, con un evidente esfuerzo por recordar, no pueden ser considerados normales. Cuando incidencias como éstas se convierten en crónicas son altamente sugerentes de padecer un MCI (Shah y otros, 2000).

Del conjunto de los procesos cognitivos, el lenguaje, y más concretamente la fluidez verbal y la denominación, son las más severamente deterioradas en pacientes con MCI que desarrollarán un proceso de demencia, comparados con los que permanecerán estables (Flicker y otros, 1991; Hänninen y Soininen, 1997; Nielsen y otros, 1998).

Por otro lado, también se ha reflejado un déficit en el proceso de atención y en la función ejecutiva, como una señal temprana y sensible para identificar a sujetos con MCI, incluso sin evidencia de deterioro, que pueden desarrollar un proceso de demencia (Tierney y otros, 1996b; Hänninen y otros, 1997; Rubin y otros, 1998). Mientras para otros autores la orientación y la memoria a corto plazo podrían tener un interés predictivo para el MCI (Wolf y otros, 1998).

Algunos autores han diferenciado a dos subtipos de sujetos con un perfil de deterioro cognitivo distinto, que son proclives a desarrollar un proceso de demencia. Estos subtipos presentan, por un lado, a sujetos que poseen un predominante deterioro en el lenguaje y en la memoria implícita y, por otro lado, a sujetos en los que prevalece una alteración en la memoria episódica y de trabajo (Ritchie y otros, 1997).

Estas sutiles diferencias en los<sup>5</sup>déficits cognitivos, que prevalecen ante

otras, no son claramente diferenciadas en base al rendimiento psicométrico en los respectivos instrumentos que pretenden evaluarlas, y por tanto, aportan una dificultad añadida para evidenciar el MCI. Aunque al margen de estas diferencias en la prevalencia de un déficit ante otro, sí que existe la evidencia de que el deterioro en la memoria episódica podría ser insuficiente para distinguir entre el MCI, un estadio preclínico de la EA y el declive normal asociado a la edad, dado que este problema se plantea en los tres grupos de sujetos (Ritchie y otros, 1997).

A la vista de las diferentes aportaciones para caracterizar los factores de riesgo y el perfil clínico del MCI y del proceso de conversión hacia un estado de demencia, sí existe una amplia evidencia clínica a la hora de establecer que el deterioro en la memoria, en la función ejecutiva y en la denominación, parecen ser los mejores marcadores precoces de sujetos con MCI en los que se prevé su conversión posterior hacia la EA (Petersen, 2000; Petersen, 2001). Aunque también existen datos evidentes de que los déficits en el lenguaje, la atención y la función ejecutiva, son más distintivos, por probabilidad, de aparecer en estadios más avanzados del deterioro cognitivo (Celsis, 2000).

## 2.2. Factores neurofisiológicos y genéticos.

Como se señaló anteriormente, no existe un marcador biológico claramente establecido para el diagnóstico del MCI y la EA. Aunque sí existen numerosos estudios que han aportado posibles marcadores biológicos, estructurales y genéticos que pueden reflejar un riesgo de cursar la EA. La investigación reciente en el tratamiento de las distintas enfermedades que conllevan procesos de demencia, y especialmente la enfermedad de Alzheimer, han llevado a un gran progreso en la búsqueda de un diagnóstico temprano. Existen estudios que han encontrado una relación entre la atrofia hipocámpica y el alelo  $\epsilon 4$  (ApoE), situado en el cromosoma 19, en pacientes con deterioro cognitivo leve, como preludio de la enfermedad de Alzheimer, aunque otros estudios han hallado que esta relación es independiente a la enfermedad (Petersen y otros, 1995; Tierney y otros, 1996a; Jack y otros, 1999).

Más concretamente, utilizando medidas cuantitativas de la atrofia y la activación cerebral en la formación hipocámpica y parahipocámpica, utilizando técnicas de neuroimagen estructurales y funcionales, pueden ayudar a distinguir a personas con MCI que declinan hacia un proceso de demencia de los que permanecen estables. Por otro lado, los niveles de la proteína tau en el *fluido cerebrospinal* (LCR) y del péptido A $\beta$  1-42, unidos a la presencia de la apolipoproteína (apoE) en el alelo  $\epsilon 4$ , podrían aumentar la confianza en un diagnóstico temprano de la EA. Veamos más detenidamente estos hallazgos.

En el MCI, los índices relativos a la reducción del fluido parietal o del metabolismo, especialmente en asimetrías hemisféricas, fueron más pronunciados en los portadores del  $\epsilon 4$  y, por tanto, más predictivos de

cursar demencia (Small y otros, 1995; Celsis y otros, 1997). En esta línea, Reiman y otros (1998), han evaluado a sujetos con riesgo de padecer la EA (apoE4 homocigóticos), encontrando que el más temprano y más sensible signo del deterioro cognitivo en la EA podría ser el descenso del metabolismo de la glucosa en la corteza del cíngulo posterior que precede al descenso en el volumen del hipocampo y al declive de la memoria (la corteza del cíngulo posterior posee una gran cantidad de conexiones límbicas predominantes en las estructuras involucradas en las funciones mnésicas). Este hallazgo ha sido replicado con éxito utilizando un extenso grupo de control (N= 136), que diferían en el grado de deterioro cognitivo (Johnson y otros, 1998). Sin embargo, otros estudios no han encontrado un valor predictivo en las anomalías en el fluido cerebral en personas con MCI (McKelvey y otros, 1999).

En Alemania, con datos procedentes del estudio neuropsicológico longitudinal (*Berlin Aging Study*, BASE), con una muestra poblacional de 516 sujetos entre 70 y 103 años, se encontró un grupo de personas que no presentaban deterioro cognitivo, que representaban el 13.8 %, cuyo declive en el rendimiento en tareas de memoria fue seguido en el tiempo. La validación de los grupos se obtuvo según su rendimiento cognitivo y su declive cognitivo, y ello conllevó a la posibilidad de poder diferenciar subgrupos de MCI. Además se obtuvieron datos del análisis de laboratorio para un posible diagnóstico de la EA. En especial se tuvo en cuenta el nivel plasmático del *factor de crecimiento nervioso* (NGF). Los resultados preliminares mostraron que existe una correlación entre el NGF en los niveles plasmáticos y el rendimiento cognitivo en sujetos con MCI. Con ello se concluyó que la combinación de la investigación neuropsicológica y la investigación en los laboratorios con biomarcadores como el NGF podrían permitir un diagnóstico más preciso de la salud mental, concretamente del MCI, en personas mayores (Reischies y Hellweg, 2000).

Respecto a los marcadores genéticos, el genotipo apoE4 ha llegado a ser el mejor predictor de conversión a un proceso de demencia en sujetos con MCI (Petersen y otros, 1995; Tierney y otros, 1996a), aunque para Tierney y colaboradores este predictor sólo es válido si el rendimiento en la memoria se incluye en el modelo predictivo.

Las medidas de concentración de la proteína tau y del péptido A $\beta$  1-42 en el LCR, pueden ayudar a establecer un muy temprano diagnóstico de la EA. Recientes investigaciones han confirmado la evidencia de la alta sensibilidad de la medida de la proteína tau en el LCR para reconocer un estado clínico de la EA. Sin embargo, también parece que este biomarcador tiene una baja especificidad a la hora de establecer un diagnóstico diferencial (Almkvist y Winblad, 1999).

En personas con MCI los niveles de la proteína tau en el LCR son significativamente más bajos que en los pacientes con EA y, durante un periodo de un año no hay cambios en estos valores (Blomberg y otros, 1996). Esto

puede sugerir que el incremento de los niveles de esta proteína podría ser un temprano evento en la patología de la EA, y convertirse en un prometedor candidato como futuro marcador biológico. Incluso, los niveles de esta proteína podrían servir como indicador de la EA, dado que sus valores en el LCR no están directamente relacionados con el cuadro clínico del paciente, es decir, que la mayor parte de los estudios que han buscado una relación entre los niveles de tau en el LCR y el funcionamiento cognitivo no han hallado correlación significativa alguna (Blomberg y otros, 1996; Jensen y otros, 1995).

Otro estudio longitudinal con pacientes con MCI y EA demostró que, sobre una línea base, el descenso metabólico en la *corteza entorrinal* (CE) predice con precisión la conversión de las personas mayores con un funcionamiento cognitivo normal a un MCI y, entre los que declinan, la línea base en la CE predice el funcionamiento mnésico longitudinal y una reducción del metabolismo basal en el *neocortex temporal*. Estos datos indican que el estado de la CE puede ser detectado en sujetos normales y predecir con ello un futuro deterioro cognitivo y la reducción en su metabolismo. Esto acompañado de la posesión del alelo apoE4, podría ser la base para incrementar una sospecha de susceptibilidad de la EA (de Leon y otros, 2001).

En una línea similar, Gottfries y colaboradores (2001), utilizaron una muestra de 12 sujetos con quejas subjetivas de memoria, 32 sujetos con MCI, 43 pacientes con EA y 14 con demencia vascular. Evaluaron su estado cognitivo con el MMSE, sus niveles de suero de homocisteína (s-HCY), la vitamina B12 y otros niveles en el LCR. En el análisis de componentes principales, 19 variables mostraron 3 componentes principales por validación transversal. El deterioro cognitivo (medido con el MMSE), fue explicado en un 50 %, obteniéndose dos líneas de deterioro cognitivo. Por un lado, una correlación con un desorden en el metabolismo del *carbono-uno*, como indicador de un deterioro leve (MCI y quejas subjetivas de memoria), y por otro lado, una correlación entre los niveles de tau en el LCR, factores de riesgo vascular, atrofia a través de neuroimagen, portadores de apoE4 y la edad, como indicadores de formas clásicas de demencia (EA y demencia vascular), que conllevan un deterioro cognitivo más severo. Si embargo, la discriminación entre la EA y la demencia vascular fue bastante pobre.

En España Bartrés-Faz y otros (2001), llevaron a cabo una investigación con el objetivo de observar las diferencias neuropsicológicas y genéticas entre las entidades MCI y *Age-Associated Memory Impairment* (AAMI). Con una muestra de 104 sujetos con quejas subjetivas de memoria, que fueron clasificados según los criterios de MCI y AAMI y 124 sujetos controles. Se evaluaron funciones cognitivas tales como la memoria, el lenguaje y funciones del dominio del lóbulo frontal, además del genotipo apoE. Los resultados sugieren que entre los sujetos clasificados con AAMI, aquellos quienes cumplían también el perfil de MCI, presentaban un perfil neuropsicológico y genético cerrado, presumiéndoseles una conversión a<sup>8</sup>la EA, en mayor medida que los sujetos que



sólo tenían los criterios de AAMI. Si embargo, al utilizar sólo los criterios de AAMI se puede diferenciar una población que difiere genéticamente de la población normal. La conclusión a la que han llegado es que los sujetos con MCI presentan una alta prevalencia (13.5 %) del genotipo apoE ( $\epsilon$ 4 polimorfismo), y están mayormente deteriorados cognitivamente en las funciones mnésicas que los sujetos AAMI, en los que la prevalencia de este genotipo es tan sólo del 6.7 %. Esto puede indicar un continuo entre un envejecimiento normal, siendo la población con AAMI y con MCI que cumplen ambos criterios, un posible proceso hacia la EA. El interés clínico sería para los que consideran los criterios del AAMI, al identificar problemas de memoria en personas mayores, lo que puede indicar qué sujetos de esta población pueden ser considerados al mismo tiempo como poseedores de los criterios del MCI.

Como conclusión se puede decir que, tanto los niveles de A $\beta$  1-42 y de la proteína tau en el LCR, podrían ayudar a un temprano diagnóstico de la EA, pero con la precaución de señalar que, en la mayor parte de los estudios reseñados los grupos de sujetos tenían un diagnóstico clínico ya establecido y, de nuevo aquí, hay que señalar que, el valor predictivo discriminante de estos tests está aún lejos de ser comprobado y validado.

### 2.3. Otros factores predictivos.

En la investigación de los factores predictivos de la EA y el MCI, se han aportado otros factores de riesgo, que aunque no son tan significativos como los neurofisiológicos, genéticos y cognitivos, pueden aportar una valiosa información a la hora de establecer un diagnóstico lo más preciso posible. Entre estos factores de riesgo se encuentran los siguientes: el estado funcional de la persona, la comorbilidad con otras patologías, la percepción subjetiva del estado de salud y, así, un largo etcétera. De todos ellos, en este apartado, se van a reflejar brevemente los que poseen el soporte científico necesario para ser tenidos en cuenta.

En el ya mencionado estudio canadiense sobre salud y envejecimiento (CSHA) y con una muestra procedente de éste con 5874 sujetos residentes en la comunidad, Njegovan y otros (2001), demostraron que el declive cognitivo progresivo en cinco años, estaba asociado a un patrón específico de pérdidas de tareas funcionales. Más concretamente, se encontraron tres niveles de habilidad funcional relacionados con el funcionamiento cognitivo. En un **primer nivel**, que corresponde a una puntuación igual o superior a 75 en el *Modified Mini-Mental State Examination* (3MS), en el que se incluyen principalmente actividades de la vida diaria (AVDs) instrumentales (trabajo en casa, compras, etc.); en un **segundo nivel**, con puntuaciones entre 70 y 75 en el 3MS, se encuentran una combinación de AVDs instrumentales y básicas (aseo personal, uso del teléfono, manejo de finanzas, uso de medicamentos y vestirse). Por último, en un **tercer nivel**, con puntuaciones menores a 70 en el 3MS, se incluyen sólo AVDs básicas

(comer, vestirse y asearse). Estos resultados confirman una tendencia jerárquica en las pérdidas funcionales que se relaciona con un empobrecimiento del rendimiento cognitivo. Es decir, las pérdidas en la AVDs instrumentales corresponden a resultados superiores en el funcionamiento cognitivo invirtiéndose esta tendencia conforme las pérdidas en las AVDs son más básicas.

En otro estudio Albert y otros (1999), compararon tres grupos de sujetos que no tenían un diagnóstico de demencia. El primer grupo lo constituían sujetos con una puntuación en el CDR= 0; el segundo grupo con una puntuación CDR= 0.5, y el tercero un grupo de control. Los resultados mostraron que la correlación entre el estado funcional autoinformado y el informado por allegados, fue significativamente más baja en el grupo de CDR= 0.5 que en grupo CDR= 0. Es decir, que ambos grupos informan tener un peor nivel funcional que los sujetos controles, pero sin diferencias entre ambos, ya que en sus autoinformes sobre su estado funcional así lo indican. Aunque los sujetos con CDR= 0.5 parece ser que subestiman sus habilidades funcionales, ya que en realidad podrían estar más deteriorados de lo que ellos admiten, al comparar sus autoinformes con el de allegados. Por tanto, los informes de personas allegadas y la evaluación funcional de pacientes con instrumentos estandarizados, deberían tener una mayor consideración en la evaluación clínica, con la sugerencia de que los sujetos con MCI deberían ser asociados a una mayor necesidad de ayuda debido a sus restricciones, generalmente no autoinformadas, en sus AVDs, lo que les llevaría a necesitar una más temprana necesidad de utilizar los servicios de apoyo en sus actividades funcionales.

En una línea similar, un estudio realizado en Italia por Frisoni y otros (1999), con una muestra aleatoria de 462 personas mayores residentes en la comunidad, tenía como objetivo observar el efecto que tenía el MCI sobre la percepción que tenían los sujetos sobre sus síntomas físicos. Para ello se evaluaron sus AVDs instrumentales y se buscó la relación entre síntomas somáticos y variables sociodemográficas. Los resultados mostraron:

- Que la percepción del dolor físico está modulada por el funcionamiento cognitivo.
- Un mayor nivel de deterioro cognitivo, en sujetos con MCI, se asociaba a un mayor número de informes de dolor y problemas con el funcionamiento orgánico corporal. Permaneciendo esta asociación aún cuando se controlaron factores sociodemográficos, psicológicos y clínicos.
- Que los síntomas físicos tienen una fuerte asociación con un bajo nivel de humor, pobreza en estrategias de afrontamiento ante las enfermedades físicas y con un bajo soporte social, más que a la severidad de la lesión física que padecían.

Como conclusión a este estudio, se<sup>10</sup>planteó la posibilidad de que el declive en

los procesos de atención y de memoria, que se asocian al MCI, podrían ser los responsables de la atenuación de los síntomas informados espontáneamente, además de su fuerte asociación, posterior, cuando los síntomas eran evaluados tras un daño específico.

Aunque estos resultados no pueden ser generalizados, Frisoni y colaboradores señalan que estos datos muestran que el MCI está asociado a un mayor número de síntomas físicos, y esto puede ser más que indicativo de trastornos cognitivos que del propio estado físico de la persona.

Por último, señalar que existen datos que indican la comorbilidad del MCI y otros trastornos psicológicos. Más concretamente, hay estudios que reflejan una alta prevalencia de la sintomatología depresiva en personas mayores y su asociación con el rendimiento cognitivo y las quejas físicas (Salzman y Shader, 1978). Estos investigadores encontraron una frecuente asociación entre la depresión y estadios tempranos de deterioro cognitivo.

Reischies y Neu (2000), buscaron ver qué grado de reversibilidad tenía el bajo rendimiento cognitivo en pacientes depresivos. Los resultados mostraron que los déficits cognitivos en los pacientes con depresión eran estables durante el transcurso del trastorno afectivo. Esto podría indicar que existe una comorbilidad entre ambos desórdenes. Aquí la cuestión sería observar si el déficit cognitivo remite cuando remite, a su vez, la depresión, o más bien persiste, dado que existen modelos explicativos que relacionan un daño en el hipocampo durante el curso del episodio depresivo (Kessing, 1998), lo cual predice el déficit en la memoria episódica en los sujetos depresivos (Sapolsky, 1996).

En resumen, son muchos los factores de riesgo que pueden ser indicativos de un deterioro cognitivo en curso que puede conllevar a padecer la EA en un futuro. Alguno de estos factores han sido ampliamente constatados y existe un gran consenso clínico en establecerlos como indicadores precoces de un proceso de demencia. Si embargo, tanto estos factores, que poseen un amplio soporte clínico y epidemiológico, como los factores de riesgo con menor reporte científico, tienen que ser contrastados en un futuro con un mayor número de investigaciones, tanto clínicas como epidemiológicas. Así se podría alcanzar la validez clínica necesaria y crear la menor incertidumbre posible a la hora de ser tenidos en cuenta como criterios predictivos.

### **3. INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA Y NO FARMACOLÓGICA EN EL MCI Y LA EA LEVE**

En la intervención del MCI y de la EA son muchos los fármacos que están siendo investigados, pero de los que su eficacia, todavía hoy por hoy, no está del todo comprobada. Aunque sí sabemos que los ensayos clínicos que se están llevando a cabo en la actualidad<sup>11</sup> están dando unos resultados

esperanzadores, sobre todo, con los denominados inhibidores de la colinesterasa, cuyos efectos están siendo más que satisfactorios. Aunque, también hay que ser cautelosos y tener en cuenta que, en esta temprana euforia, la industria farmacéutica tiene mucho que ver dados los intereses económicos producidos por el consumo de fármacos, al promocionar su efectividad en estadios preclínicos de la EA, y con el MCI como una clara entidad nosológica con su tratamiento farmacológico específicamente indicado.

Por otro lado, la intervención no farmacológica en el MCI no presenta novedades, siendo los denominados “programas de psicoestimulación”, utilizados en las fases iniciales de los procesos de demencia, la propuesta actual más indicada como terapia para frenar el avance del deterioro cognitivo a estadios más avanzados.

### 3.1. Intervención farmacológica en el MCI.

Aunque es bien conocido que no existe aún un tratamiento farmacológico eficaz en la EA, los fármacos en proceso de investigación, que buscan la prevención y la ralentización del deterioro cognitivo en los procesos de demencia, son los que se están ensayando, a su vez, con el MCI, es decir, los inhibidores de la acetilcolinesterasa, aunque también se ha ensayado con otro tipo de fármacos como los anti-inflamatorios y un modulador de los receptores glutaminérgicos.

La *Cooperativa de Estudio de la EA*, bajo el patrocinio del consorcio de estudio del *Instituto Nacional sobre el Envejecimiento*, en E.E.U.U., ha iniciado recientemente una ambiciosa investigación en diferentes centros de salud, utilizando ensayos controlados por placebos, en doble ciego, con la administración de *vitamina E* y *Donepezilo* como un posible tratamiento para ralentizar el MCI hacia la EA, aunque los resultados preliminares no ofrecen datos concluyentes (Petersen y otros, 2005). Así mismo, el *Instituto Nacional sobre el Envejecimiento* está promocionando ensayos con *estrógenos* y el anti-inflamatorio *cox-2*, con el mismo objetivo anterior (Shah y otros, 2000).

Respecto a la mejora en el funcionamiento de la memoria, se están probando fármacos para facilitar sus procesos. Más concretamente *Neo Therapeutics Inc.*, está ensayando con *Neotropina* (AIT-082), fármaco que estimula la producción y la liberación de los factores de crecimiento de las conexiones nerviosas en los centros cerebrales implicados en el funcionamiento de la memoria. Los resultados con *Neotropina* en pacientes con la EA han sido mixtos, aunque se tiene la esperanza de que este fármaco pueda tener un efecto sobre los primeros indicios de pérdida de memoria, de la atención y de la capacidad de juicio, y se está probando, en la actualidad, con pacientes con MCI (Yan y otros, 2003)

En la India, Nagaraja y Jayashree (2001) están llevando a cabo un estudio con un receptor antagonista de la dopamina, el *Peribidil*, en pacientes con MCI. El objetivo de este estudio es<sup>12</sup>comprobar su eficacia en la mejora de la

función cognitiva global, debido al descenso en los receptores de la dopamina asociado a la edad en el lóbulo frontal. Sobre una puntuación inicial en el MMSE y un diseño de doble ciego con placebo, a lo largo de 90 días, los pacientes a los que se les administró *Peribidil*, incrementaron significativamente sus puntuaciones en el MMSE, demostrando que sus efectos, aún teniendo la cautela de las limitaciones del estudio, han sido satisfactorios.

Por otro lado, otra investigación reciente, llevada a cabo por la empresa *Cortex Pharmaceuticals Inc.*, con un fármaco denominado *Ampakine CX516*, se ensayó en sujetos con MCI y en jóvenes voluntarios. Los resultados mostraron que los sujetos mayores, a los que se les había administrado el fármaco, incrementaron su recuerdo de pseudopalabras, respecto a una pequeña mejora en los jóvenes. Con altas dosis del fármaco, los sujetos mayores con MCI incrementaron su recuerdo en 1.2 a 2 palabras y llegaron al mismo nivel de recuerdo que los jóvenes voluntarios (Brown University, 2000; Jonson y Simmon, 2002; Lynch, 2002).

Por último, señalar un nuevo campo de investigación con un fármaco anti-isquémico y antiepiléptico desarrollado en los años 60, el *Piracetam*. El *Piracetam* (*2-pirrolidon acetamina*), es una *pirrolidina* que actúa, específicamente, mejorando y protegiendo la función de la corteza cerebral, activando la función de coordinación neurofisiológica de las células nerviosas y aumentando su rendimiento. Además, facilita la comunicación interhemisférica cerebral, para una mayor eficacia e integración del cerebro. En la actualidad se está probando su efecto neuroprotector y rehabilitador de los procesos de memoria y aprendizaje en pacientes con MCI. En los ensayos clínicos con pacientes con MCI, se ha comprobado su potencial efecto preventivo del deterioro cognitivo y su progresión (Shorvon, 2001). Así mismo, este fármaco se está probando en el tratamiento a largo plazo y con altas dosis en la EA (Croisile y otros, 1993).

En la tabla 2 se presentan los fármacos utilizados para el tratamiento potencial del MCI.

**Tabla 2. Tratamiento farmacológico del MCI.**

- Vitamina E	- Cox-2 inhibidores
- Donepezilo	- Galantamina
- Rivastigmina	- Piracetam
- Inhibidores secretasa	- Otros inhibidores de la colinesterasa

En general, la acción y el estado de sus ensayos, como potenciales tratamientos farmacológicos del MCI son los siguientes:

#### - **Inhibidores de la colinesterasa.**

*Acción:* incrementa los niveles de los neurotransmisores que afectan a los procesos mnésicos.

*Estado:* en ensayo con MCI y en la práctica con la EA.

#### - **Cox-2 inhibidores.**

*Acción:* anti-inflamatorio que reduce y retrasa el deterioro cognitivo.

*Estado:* ensayos clínicos en la EA y el MCI.

#### - **Inhibidores de la secretasa.**

*Acción:* previenen la acumulación de la placa amiloide en el cerebro.

*Estado:* ensayos en la EA y tests preclínicos en el MCI.

#### - **Piracetam.**

*Acción:* neuroprotector y facilitador de las conexiones nerviosas interhemisféricas.

*Estado:* ensayos avanzados en la EA y clínicos en el MCI.

### **3.2. Intervención no farmacológica en el MCI.**

En la revisión bibliográfica sobre el MCI se encuentran muy pocas referencias respecto a la intervención no farmacológica en el MCI. Dado que nos estamos refiriendo a un deterioro cognitivo leve y a una posible progresión a un proceso de demencia, en donde las alteraciones más llamativas son las de los procesos de memoria, el objetivo de la intervención sería estimular tempranamente los procesos cognitivos en general y, en particular, los de memoria.

Existen un gran número de programas específicos de entrenamiento de la memoria, en los cuales se entrenan estrategias de codificación, almacenaje de la información, así como técnicas de recuperación de ésta. No es éste el lugar para hacer una relación más detallada de los distintos programas existentes, así como de su estructura y resultados. Nada más indicar que, ante cualquier intervención, la recomendación sería establecer una exhaustiva evaluación de los procesos de memoria y, así, poder diseñar un programa de intervención lo más adaptado posible a las necesidades de cada paciente.

De los pocos estudios encontrados habría que reseñar, por el tipo de diseño y el tamaño de la muestra, al realizado por Ball y otros (2002). En esta investigación se reclutaron a 2832<sup>14</sup> personas voluntarias, con edades

comprendidas entre los 65 y los 94 años, y con puntuaciones superiores a 22 en el MMSE. Se compararon tres tipos de intervención (memoria, razonamiento y velocidad de procesamiento), en pequeños grupos y en sesiones de entrenamiento de entre 60 y 75 minutos, con una duración de entre 5 o 6 semanas. Tras 11 meses, se obtuvo una muestra aleatoria del grupo total de entrenamiento (el 60 % de los sujetos), y recibieron un entrenamiento adicional de cuatro sesiones con un seguimiento de dos años.

Los resultados mostraron una leve mejora tras el entrenamiento de los procesos cognitivos entrenados, sobre todo en los sujetos que participaron en el entrenamiento adicional. Los resultados se mantuvieron durante un periodo de 2 años, aunque no se observó mejoras en el funcionamiento de la AVDs. Estos resultados son comparables a los esperados en personas mayores que cursan un proceso de envejecimiento normal. La conclusión a la que llegaron tras el estudio es que este tipo de intervenciones, aunque modestas en resultados, son beneficiosas para ralentizar un posible deterioro cognitivo asociado a un proceso de demencia y, además, se recomienda prolongar el seguimiento del estudio con nuevas intervenciones durante un periodo de tiempo superior para observar otros posibles efectos, sobre todo en las AVDs.

Por otro lado, son bien conocidos los denominados programas de psicoestimulación, basados en el concepto de neuroplasticidad, que conllevan un potencial grado de modificabilidad funcional cognitiva y de potencial de aprendizaje, en base a las estructuras neurales intactas para que se puedan establecer nuevas conexiones nerviosas que sustituyan a las ya dañadas. Estos programas de potenciación de estimulación cognitiva, en general, poseen unos resultados moderados, ofreciendo una mejora parcial de algunas funciones cognitivas, y lo que es clínicamente relevante respecto al MCI, una ralentización del deterioro progresivo en pacientes que cursan un proceso leve-moderado de demencia. Es por ello de suponer que este tipo de estimulación cognitiva temprana, en pacientes que se les sospecha un MCI, pueden tener efectos muy favorecedores aunque todavía no existan estudios que lo hayan demostrado clínicamente.

En España, Boada y Tárraga (1995), han desarrollado el *Programa de Psicoestimulación Integral* (PPI), que podría ser un modelo de diseño para desarrollar un programa de psicoestimulación adaptado a pacientes en los que se sospecha un MCI (Tárraga y Boada, 1999).

Como conclusión, se prevé un futuro esperanzador en la intervención farmacológica como no farmacológica en el MCI, dado que cada vez son más los fármacos que demuestran su eficacia en la prevención y el retraso de procesos de demencia. Si a esto le añadimos una intervención psicoestimulativa, en estadios tempranos del deterioro cognitivo, podemos casi asegurar un manejo altamente eficaz para contrarrestar<sup>15</sup> los primeros síntomas que indican una

sospecha de MCI, más aún, sabiendo que no todos los casos de MCI tienen por qué progresar hacia un proceso de demencia.

#### **4. CONCLUSIONES**

A lo largo de esta revisión sobre el MCI se ha podido observar la relevancia que puede llegar a tener una entidad clínica como ésta, a la hora de prevenir, retrasar e incluso detener el curso de un deterioro cognitivo con un riesgo potencial de conversión a un proceso de demencia, especialmente hacia la EA. Como se ha visto, este término, aunque bien reportado y con numerosas investigaciones que lo soportan como una entidad clínica, no está exento de críticas que se concentran, sobre todo, en la necesidad de seguir investigando con diseños adecuados, establecer instrumentos de evaluación más específicos y estandarizados, para así poder establecer unos criterios clínicos de consenso, aunque para ello sea necesario modificar y / o ampliar algunos de los criterios que actualmente hacen referencia al MCI.

En la actualidad, la investigación sobre el MCI y la fase preclínica de la EA es muy favorable y prometedora de ofrecer resultados satisfactorios. El problema, ante una entidad como el MCI, a mi modo de entender, es que la investigación no suele ser tan convergente ni tan multidimensional como debería de ser en este caso, ya que co-existen múltiples factores de riesgo y diferentes disciplinas científicas a las que les corresponde la investigación de dichos factores (cognitivos, neurofisiológicos, genéticos, sociodemográficos y farmacológicos). Es por ello que, en no pocas ocasiones, la *subjetividad disciplinar* de la espalda a la convergencia en la investigación y así, existan diferentes líneas de investigación sin un objetivo claro o sin tener en cuenta los avances de otras disciplinas.

Por otro lado, hay que ser muy cautelosos respecto a los intereses de las grandes industrias farmacéuticas que suelen estar detrás de las investigaciones más ambiciosas y, de cuyos resultados, es de esperar que vayan en la línea de estos intereses, es decir, este tipo de investigaciones deberían tener la máxima objetividad e independencia científica, al margen de que tengan un soporte económico empresarial.

El futuro en la investigación del MCI está servido. Tomando las precauciones necesarias y siendo cautelosos respecto a la subjetividad disciplinar, podremos muy pronto contar con unos conocimientos que nos permitan detectar, diagnosticar, predecir e intervenir lo antes posible ante la sospecha de un deterioro cognitivo temprano, y las repercusiones que esto supondrá a la hora de frenar, retrasar, o incluso evitar el avance de un proceso de demencia, mejorando, así, la calidad de vida de los pacientes.



## 5. **BIBLIOGRAFÍA**

- Albert, S.M.; Michaels, K.; Padilla, M.; Pelton, G.; Bell, K. y otros (1999) Funcional significance of Mild Cognitive Impairment in elderly patients without a dementia diagnosis. *Am. Jour. Geriatry Psychiatry*, 7, 213-220.
- Almkvist, O. y Winblad, B. (1999) Early diagnosis Alzheimer disease based on clinical and biological factors. *Eur. Arch. Psychiatry Cli. Neurosci.*, 249, III/3-III/9.
- Ball, K.; Berch, D.B.; Helmers, K.F. y otros (2002) Effects of cognitive training intervention with olders adults: a randomized controlled trial. *JAMA*, 288, 2271-2281.
- Bartrés-Faz, D.; Junqué, C.; López-Alomar, A.; Valveny, N.; Moral, P. y otros (2001) Neuropsychological and Genetic Differences Between Age-Associated Memory Impairment and Mild Cognitive Impairment Entities. *Jour. Amer.Geriatr. Society*, 49 (7), 985-990.
- Blomberg, M.; Jensen, M.; Basun, H.; Lannfelt, L. y Wahlund, L.O. (1996) Increasing cerebrospinal tau levels in a subgroup of Alzheimer patients with apolipoprotein E allele E4 during 14 months follow-up. *Neurosci. Lett.*, 214, 163-166.
- Boada, M. y Tárraga, L. (1995) *El médico ante la demencia y su entorno*. Barcelona: Farmacéutica Bayer.
- Brown University (2000) Psychopharmacology; Antidepressants. *Brown University GeroPsych. Report*, 4, 4-5.
- Celsis, P. (2000) Age-related cognitive decline, mild cognitive impairment o preclinical Alzheimer's disease? *Ann. Med.*, 32, 6-14.
- Celsis, P. Agniel, A.; Cordebat, D.; Demonet, J.; Ousset, P. y Puel, M. (1997) Age related cognitive decline: a clinical entity? A longitudinal study of cerebral blood flow and memory performance. *Jour. Neurol. Neurosurg Psychiatry*, 62, 601-608.
- Croisile, B.; Trillet, M.; Fondorai, J.; Laurent, B.; Mauguierre, F. y Billardon, M. (1993) Long-term and high-dose piracetam treatment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 43, 301-305.
- CSHA (1994) Working Group Canadian study of health and aging. Study methods and prevalence of dementia. *Can. Med. Assoc. Jour.*, 150, 899-913.
- de Leon, M.J.; Convit, A.; Wolf, O.T.; Tarshish, C.Y.; DeSanti, S.; Rusinek, H. y otros (2001) Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-<sup>17</sup>emission tomography (FDG/PET). *PNAS*,

98 (19) 10966-10971.

- Flicker, C.; Ferris, S.H. y Reisberg, B. (1991) Mild Cognitive Impairment in the elderly: Predictors of dementia. *Neurology*, 41 (7), 1006-1009.

- Frisoni, G.B.; Fedi, V.; Geroldi, C. y Trabucchi, M. (1999) Cognition and the Perception of Physical Symptoms in the Community-dwelling Elderly. *Behavioral Medicine*, 25, 5-13.

- Gottfries, J.; Blennow, K.; Lehmann, M.W.; Regland, B. y Gottfries, C-G. (2001) One-Carbon Metabolism and Other Biochemical Correlates of Cognitive Impairment as Visualized by Principal Component Analysis. *Jour. Geriatr. Psychiatry and Neurology*, 14, 109-114.

- Hänninen, T. y Soininen, H. (1997) Age-associated memory impairment. Normal aging or warning of dementia. *Drugs Aging*, 11, 480-489.

- Hänninen, T.; Hallikainen, M. Koivisto, K.; Partanen, K. Laakso, M. y otros (1997) Decline of frontal lobe functions in subjects with age-associated memory impairment. *Neurology*, 48, 148-153.

- Íñiguez Martínez, Julio (2004) "El deterioro Cognitivo Leve. La importancia de su diagnóstico diferencial para detectar un posible proceso de demencia de tipo Alzheimer". Madrid, Portal de Mayores, *Informes Portal de Mayores*, nº17. [Fecha de publicación: 15/11/2004].< <http://www.imsersomayores.csic.es/documentos/documentos/iniguez-deterioro-01.pdf>>

- Jack, C.R.; Petersen, R.C. y Xu, Y.C. (1999) Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, 52, 1397-1403.

- Jensen, M.; Basun, H. y Lannfelt, L. (1995) Increased cerebrospinal fluid tau in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.*, 186, 189-1991.

- Johnson, S.A. y Simmon, v.f. (2002) Double-blind, placebo-controlled international clinical trial of Ampakine CX516 in elderly participants with mild cognitive impairment: a progress report. *J. Mol. Neurosci.*, 19, 197-200.

- Kessing, L.V. (1998) Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychological Medicine*, 28, 1927-1938.

- Lynch, G. (2002) Memory enhancement: the search for mechanism-base drugs. *Nature Neuroscience Supplemet*, 5, 1035-1038.

- Mckelvey, R.; Bergman, H.; Stern,<sup>18</sup>J.; Rush, C.; Zahirney, G. y Chertkow, H.

(1999) Lack of prognostic significance of SPECT abnormalities in non-demented elderly subjects with memory loss. *Can. Jour. Neurol. Sci.*, 26, 23-28.

- Nagaraja, D. y Jayashree, S. (2001) Randomized study of dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of Mild Cognitive Impairment. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1517-1519.

-Nielsen, H.; Lolk, A. y Kragh-Sorensen, P. (1998) Age-associated memory impairment-pathological memory decline or normal aging. *Scand. Jour. Psychology.*, 39, 33-37.

- Njegovan, V.; Man-Son-Hing, M.; Mitchell, S.L. y Molnar, F.J. (2001) The Hierarchy of Functional loss Associated with Cognitive Decline in Olders Persons. *Medical Sciences*, 56 A (10), M638-M643.

- Petersen, R.C. (2000) Mild Cognitive Impairment: transition between aging and Alzheimer's disease. *Neurología*, 15 (3), 93-101.

- Petersen, R.C. (2001) Marcadores neuropsicológicos del deterioro cognitivo ligero en la fase inicial de la enfermedad de Alzheimer. En J.M. Martínez Lage y Z. S. Khachaturian (coors.) *Alzheimer XXI: Ciencia y Sociedad*. Barcelona: Masson.

- Petersen, R.C. (2004) Mild Cognitive Impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256, 183-194.

- Petersen, R.C.; Smith, G.E.; Ivnik, R.J.; Tangalos, E.G.; Schaid, D.J.; Thibodeau, S. y otros (1995) Apolipoprotein E status as predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA*, 273, 1274-1278.

- Petersen, R.C.; Thomas, R.G.; Grundman, M.; Bennett, D.; Doody, R. y otros (2005) Vitamin E and Donepezil for Treatment of Mild Cognitive Impairment. *The New England Journal of Medicine*, 352, 2379-2388.

- Reiman, E.; Vecker, A.; Caselli, R.; Lewis, S.; Bandy, D.; de Leon, M. y otros (1998) Hippocampal volumes in cognitively normal persons at genetic risk for Alzheimer disease. *Ann. Neurol.*, 44, 288-291.

- Reischies, F.M. y Hellweg, R. (2000) Prediction of Deterioration in Mild Cognitive Disorder in Old Age. Neuropsychological and Neurochemical Parameters of Dementia Diseases. *Comprehensive Psychiatry*, 41 (2), 66-75.

- Reischeis, F.M. y Neu, P. (2000) Comorbidity of mild cognitive disorder and depression- a neuropsychological analysis. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 250, 186-193.

- Ritchie, K.; Touchon, J.; Ledesert, B.; Leibovici, D. y Gorce, A. (1997) Establishing the limits and characteristics of normal age-related cognitive decline. *Rev. Epidemiol. Sante Publique*, 45, 373-381.
- Rubin, E.; Storandt, M.; Miller, J.; Kinscherf, D.; Grant, E.; Morris, J. y otros (1998) A prospective study of cognitive function and onset of dementia in cognitively healthy elders. *Arch. Neurology*, 55, 395-401.
- Salzman, C. y Shader, R.I. (1978) Relationship between depression, psychologic defense mechanisms and physical illness. *Jour. Am. Geriatr. Soc.*, 26, 253-260.
- Sapolsky, R.M. (1996) Why stress is bad for your brain. *Science*, 273, 749-750.
- Shah, Y.; Tangalos, E.G. y Petersen, R.C. (2000) Mild Cognitive Impairment. What is it a precursor to Alzheimer's disease? *Geriatrics*, 55 (9), 62-68.
- Small, G.; Mazziotta, J.; Collins, M.; Baxter, L.; Phelps, M.; Mandelkern, M. y otros (1995) Apolipoprotein E type 4 allele and cerebral glucose metabolism in relatives at risk for familial Alzheimer disease. *JAMA*, 273, 22-29.
- Sohorvon, S. (2001) Pyrrolidone derivatives. *The Lancet*, 358, 1885-1891.
- Tárraga, L. y Boada, M. (1999) *Volver a empezar. Ejercicios prácticos de estimulación cognitiva para enfermos de Alzheimer*. Barcelona: Glosa Ediciones.
- Tierney, M.C.; Szalai, J.P., Snow, W.G. y otros (1996a) A prospective study of the clinical utility of ApoE genotype in the prediction of outcome in patients with memory impairment. *Neurology*, 46 (1), 149-154.
- Tierney, M.C.; Szalai, J.P.; Snow, W.G.; Fisher, R. Tsuda, T. y otros (1996b) Prediction of probable Alzheimer's disease in memory impaired patients: a prospective longitudinal study. *Neurology*, 46, 661-665.
- Winblad, B.; Palmer, K.; Kivipelto, P.; Jelic, V.; Fratiglioni, L. y otros (2004) Mild Cognitive Impairment - beyond controversies, towards consensus: report of the International Working Group on MCI. *Journal of Internal Medicine*, 256, 240-246.
- Wolf, H.; Grunwald, M.; Ecke, G.; Zedlick, D.; Bettin, S.; Dannenberg, C. y otros (1998) The prognosis of Mild Cognitive Impairment in the elderly. *Jour. Neural Transm.*, 54, 31-50.
- Yan, R.; Nguyen, Q.; Gonzaga, J.; Jonson, M.; Ritzmann, R.F. y Taylor, E.M. (2003) Reversal of cycloheximide-induced memory disruption by AIT-082 (Neotrofin) is modulated by, but not dependent on, adrenal hormones. *Psychopharmacology*, 166 (4), 400-407